

聚肌胞、阿比朵尔呼吸道给药诱导产生干扰素时效性研究

王洪波, 樊凤艳, 李景琦, 祁术元
(空军总医院输血科, 北京 100142)

【摘要】 目的 探讨高效干扰素(IFNs)诱导剂聚肌胞、阿比朵尔从鼻腔给药, 分别诱导呼吸道局部黏膜产生干扰素达到峰值的时间, 以及持续给药能否持续产生诱导作用。方法 用聚肌胞(A组)和阿比朵尔(B组)分别连续 6 d (A₁组、B₁组)、10 d (A₂组、B₂组)、14 d (A₃组、B₃组)、18 d (A₄组、B₄组)从鼻腔滴入, 然后检测鼻腔分泌物中干扰素含量, 各小组间进行比较分析。结果 (1) A组、B组内各小组鼻腔分泌物中检测的干扰素含量均比空白对照组(C组)明显增高($P < 0.01$)。 (2) A组、B组达到峰值的时间均为 10 d (A₂、B₂组), 组内各小组间比较, 除 A₂组与 A₃组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)、B₂组与 B₃组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)外, 与其他各小组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。 (3) 整个实验过程中小鼠无活动弱、倦缩、食量减少、毛色差、嘶咬等不良反应, 对鼻腔滴入上述制剂都有较好的适应性。结论 聚肌胞、阿比朵尔通过鼻腔给药对呼吸道黏膜干扰素的产生有明显诱导作用。聚肌胞组鼻腔分泌物中干扰素含量达到峰值时间为 10 d, 阿比朵尔组鼻腔分泌物中干扰素含量达到峰值时间为 10~14 d。持续给药能持续产生诱导作用。

【关键词】 干扰素; 诱导剂; 呼吸道; 峰值; 时间

【中图分类号】 R96 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3133-03

Study on the timeliness of interferon induced by respiratory tract medication of Poly I: C and Arbidol. WANG Hong-bo, FAN Feng-yan, LI Jing-qi, QI Shu-yuan. Department of Blood Transfusion, General Hospital of Air Force, Beijing 100142, CHINA

【Abstract】 Objective To find the time and peak time that interferon (IFNs) inducer through nasal administration induce local mucous membrane of the respiratory tract to produce sufficient amounts of interferon, and whether continual medication can induce continual production of interferon. **Methods** Two interferon inducers, Poly I:C (group A) and Arbidol (group B) were dripped through nasal administration separately for 6 days (subgroup A₁, sub-

通讯作者:王洪波。E-mail: zhangling99yy@sina.com

法说明。冯貽苗等^[1]通过动物实验研究相同力值的牵引下, 愈合时间对微型种植体稳定性的影响, 观察比较种植体-骨界面组织切片的骨结合情况发现即刻加载和愈合 2 周加载均有一定程度的骨结合, 愈合 12 周骨结合程度最高。本研究不同时间加载各组的骨结合率组间比较无明显差异, 加载时间对骨结合率影响不大。Mizuki^[12]认为评价微型种植体种植成功与否不能以骨结合率的数值大小作为绝对指标, 种植体的骨结合只要能承受持续的正畸力就足够。过大的骨结合率反而会导致微型种植体取出难度增加, 种植体在旋出时折断的危险性更大。

综上所述, 不同加载时机会对种植体的位移距离产生一定的影响, 而对骨沉积率和骨结合率无明显影响, 也对种植体的稳定性无明显影响。

参考文献

[1] 亢 静, 周 洪, 安晓莉. 国产微螺钉种植体支抗稳定性的临床分析[J]. 中国美容医学, 2011, 20(10): 1598-1600.

[2] 赵灵洁, 张晓东, 张文君, 等. 微小种植体在正畸治疗中的稳定性研究现状[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(3): 729-732.

[3] 舒 艳. 不同加载时机及受力条件下微种植钉稳定性的研究[D].

青岛: 青岛大学, 2011.

[4] 宋元玲, 张惠芳, 任 辉, 等. 微型种植体支抗稳定性的临床研究[J]. 临床医学口腔杂志, 2010, 26(7): 423-424.

[5] Lee J, Sieweke JH, Rodriguez NA, et al. Evaluation of nano-technology-modified zirconia oral implants: a study in rabbits [J]. J Clin Periodontol, 2009, 36(7): 610-617.

[6] 张月兰, 曾选乎, 崔淑霞, 等. 即刻加载后微螺钉支抗种植体稳定性的实验研究[J]. 中国口腔种植学杂志, 2009, 14(1): 6-8.

[7] 李冠娥, 张 彬, 李金源, 等. 不同加载时机对低骨代谢大鼠微型种植体支抗稳定性的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(2): 194-196.

[8] Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: a review [J]. Acta Biomater, 2010, 6(5): 1680-1692.

[9] 谢卫江, 钟小龙, 秦 媛. 微种植支抗移位的影响因素探讨[J]. 临床口腔医学杂志, 2012, 28(5): 288-291.

[10] 朱良燕, 严拥庆, 高益鸣. 不同时机受力对微种植体支抗稳定性的影响[J]. 上海口腔医学, 2011, 20(6): 590-594.

[11] 冯貽苗, 娄新田, 房 兵, 等. 愈合时间对微型种植体支抗稳定性的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2010, 1: 73-78.

[12] Mizuki T. Evaluation of primary stability of inclined orthodontic mini-implants [J]. J Oral Sci, 2009, 51(3): 347-353.

(收稿日期: 2013-05-10)

group B₁), 10 days (subgroup A₂, subgroup B₂), 14 days (subgroup A₃, subgroup B₃) and 18 days (subgroup A₄, subgroup B₄). Then interferon content in animal nasal secretions was tested. Data was compared between group A (subgroup A₁, A₂, A₃, A₄) and group B (subgroup B₁, B₂, B₃, B₄), between subgroups A₁, A₂, A₃, A₄ as well as between subgroups B₁, B₂, B₃, B₄. **Results** (1) The detected interferon levels in nasal secretions of group A and group B were significantly higher than the control group (group C), $P < 0.01$. (2) The peak time of group A and group B was 10 days (subgroup A₂, subgroup B₂). There was significant difference between the subgroups ($P < 0.01$) except subgroup B₂ and subgroup B₃ ($P > 0.5$). (3) The mice could adapt to nasal administration of reagents mentioned above perfectly, with no adverse reactions such as less activity, tiredness, eating less, bad-quality hair, biting, during the experiment. **Conclusion** Poly I:C and Arbidol can induce production of interferon in the mucous membrane of the respiratory tract through nasal administration. The peak time of interferon content in nasal secretions induced by Poly I:C is 10 days, and that induced by Arbidol is 10~14 days. Continual medication can induce continual production of interferon.

【Key words】 Interferon (IFNs); Inducer; Respiratory tract; Peak value; Time

为了探讨高效干扰素(IFNs)诱导剂聚肌胞、阿比朵尔从鼻腔给药,诱导呼吸道局部黏膜产生足量干扰素达到峰值的时间,以及持续给药能否持续产生诱导作用,笔者进行了动物实验研究,报道如下:

1 材料与方法

1.1 干扰素诱导剂 0.1%聚肌胞溶液(A液),由济南维尔康生化制药有限公司生产,国药准字H20003566,生产批号1212301,有效期二年;0.1%盐酸阿比朵尔溶液(B液),由江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂馈赠盐酸阿比朵尔原料粉剂,批号Y1111209R,取样时间2013年3月。硝酸毛果芸香碱滴眼液(匹罗卡品),由沈阳兴齐制药有限公司生产,批号120701,有效期二年,规格8 ml:80 mg。

1.2 实验动物 昆明种小鼠,雄性,5~8周龄,质量25~30 g,SPF级。购于北京大学医学部实验动物中心。试验动物共计117只,分组如下:

实验组:分A组(聚肌胞组)、B组(阿比朵尔组)两大组,每组再分为6 d组(A₁组、B₁组)、10 d组(A₂组、B₂组)、14 d组(A₃组、B₃组)、18 d组(A₄组、B₄组)四个小组,每小组13只。共计104只。对照组(C组):为注射用水(C液)对照组,13只。

1.3 试验方法 实验组(A组、B组)按每只小鼠30 μl/次(每侧鼻腔各15 μl/次),鼻腔点滴的方式给药^[1],A组每日上、下午各一次,给予A液;B组每日上午给药一次,给予B液。按照分组分别连续给药6 d、10 d、14 d、18 d,同时观察实验动物的用药反应(有无活动弱、倦缩、食量减少、毛色差、撕咬等)。并分别于给药后的7 d、11 d、15 d、19 d,采集各组小鼠呼吸道分泌物。

空白对照组(C组)按每只小鼠30 μl/次(每侧鼻腔各15 μl/次),鼻腔点滴的方式给予注射用水(C液),每日上午一次,连续给药18 d,于给药后的第19天,采

集组小鼠呼吸道分泌物。

1.4 呼吸道及鼻腔分泌物采集方法 腹腔注射0.01%匹罗卡品60 μl/(只·次),3 min后采集呼吸道及鼻腔分泌物,置于0.5 ml EP管中,-20℃保存^[2]。

1.5 干扰素检测方法 干扰素检测试剂购于尚柏生物医学技术(北京)有限公司,货号2R560,批号04013102。检测仪器全自动多功能酶标仪(MULTISKAN MK3, Thermo, USA)。

1.6 统计学方法 采用SPSS11.5统计软件进行统计分析,实验数据采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A、B两组各小组鼻腔分泌物中检测的干扰素均比空白对照组明显增高($P < 0.01$)。其中A₂组达到峰值,A₂组分别与其他各小组间进行比较,除A₂组与A₃组比较差异有统计学意义($P = 0.03$)外,与其他各组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。B₂组达到峰值,B₂组分别与其他各小组间进行比较,除B₂组与B₃组比较差异无统计学意义($P > 0.5$)外,与其他各组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表1和图1。

表1 A、B、C组干扰素检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	INF- α (pg/ml)
A组		
A ₁ 组	13	32.2±7.1
A ₂ 组	13	41.6±3.7
A ₃ 组	13	34.9±9.1
A ₄ 组	13	22.4±3.3
B组		
B ₁ 组	13	50.4±2.9
B ₂ 组	13	59.2±5.4
B ₃ 组	13	57.6±5.6
B ₄ 组	13	50.0±5.9
C组	13	22.4±3.3

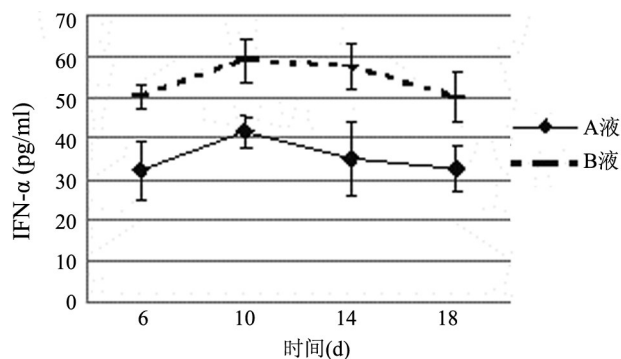


图1 干扰素产生的动态变化

3 讨论

干扰素具有广谱非特异性抗病毒作用,流感、副流感等呼吸道感染性病毒几乎均对其敏感,但因干扰素价格高、具有一定副作用,限制了它的广泛使用。IFNs 诱导剂可诱导机体呼吸道黏膜上皮细胞产生 IFNs,使局部形成抗病毒状态。国内外报道较多的 IFNs 诱导剂的应用,多是和抗病毒药物同时应用^[3],治疗病毒性感染性疾病。近年来国外报道单独使用 IFNs 诱导剂,涂(软膏)于鼻腔、滴(液体)入鼻腔或以口服(片剂)方式,预防和治疗呼吸道病毒性感染性疾病,如使用 Ridostine、Poludane、Cycloferon 等^[4-7],使病程缩短、症状减轻、死亡率降低。但是,将该类药物直接、单独应用于呼吸道局部,探讨预防呼吸道病毒性感染性疾病,国内少有报道^[1,8]。

本研究在证实了多种高效干扰素诱导剂通过呼吸道给药可以有效诱导小鼠呼吸道产生 IFNs 的基础上^[1]进一步对比观察了聚肌胞、阿比朵尔从鼻腔给药,诱导小鼠呼吸道产生 IFNs 达到峰值的时间,以及持续给药能否持续诱导产生足量 IFNs,结果表明:(1)聚肌胞、阿比朵尔通过鼻腔给药,对呼吸道黏膜干扰素的产生有明显诱导和促进作用。(2)通过鼻腔滴入适量聚肌胞、阿比朵尔溶液,起码最短从第 6 天开始,就能诱导呼吸道黏膜产生足量干扰素。(3)鼻腔给药诱导呼吸道局部黏膜产生干扰素,聚肌胞组达到峰值时间为 10 d,阿比朵尔组达到峰值时间为 10~14 d,分别代表它们的最佳诱导呼吸道局部黏膜产生足量干扰素的时间。(4)持续通过鼻腔给药,聚肌胞、阿比朵尔均可较长时间(19 d 以上)诱导产生足量干扰素,在呼吸道局部黏膜形成抗病毒状态。整个实验过程中小鼠未出现活动弱、倦缩、食量减少、毛色差、撕咬等不良反应,对鼻腔滴入上述制剂都有较好的适应性。上述实验研究结果达到了预期实验目的。

此次实验证明:聚肌胞、阿比朵尔制剂通过呼吸道局部给药,可以在 6 d 以内在呼吸道局部形成广谱

抗病毒状态、10 d 在呼吸道分泌物中达到峰值,比注射疫苗产生足量特异性抗体的时间(一般为 14 d^[9]左右)更短、抗病毒范围面宽。对于应急预防对干扰素敏感的呼吸道病毒性感染性疾病,尤其是对未知的呼吸道病毒性感染性疾病暴发流行的预防,具有重要意义。文献报道阿比朵尔能够抑制 A、B、C 型流感病毒的复制过程,在 10 mg/L 质量浓度下,其细胞水平的抑制率分别为 80%、60%和 20%。能够明显抑制 A 型人流感 H1N1、H2N2、H3N2 (包括金刚乙胺耐药株)的感染,同时对禽流感 H5N1、H9N2 以及 H6N1 复制也具有抑制作用^[10]。最新研究表明,与猪流感 A/II V-Moscow/01/2009 (H1N1) sw 1 相近的新型流感病毒也是阿比朵尔的敏感毒株^[11]。由此可见,阿比朵尔对呼吸道病毒性感染性疾病的预防和治疗,具有更为广阔的应用前景。

(志谢:感谢江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂馈赠盐酸阿比朵尔原料粉剂)

参考文献

- 王洪波,樊凤艳,刘娟,等. 呼吸道给药诱导产生干扰素的实验研究[J]. 海南医学, 2012, 23(19): 16-18.
- 王国良,刘善红,宋淑英,等. 聚肌胞滴鼻液佐治小儿反复呼吸道感染的临床及免疫功能观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(9): 555-556.
- 沈富兵,郑岷村,程曦,等. 新城疫病毒合用中药黄芪诱生内源性干扰素的研究[J]. 成都医学院学报, 2008, 3(1): 24-60.
- Masycheva VI, Danilenko ED, Sergeev AN. The influence of interferon inducer, a stimulator of innate immunity, on influenza [J]. Eur J Immuno, 2009, 39(1): S250.
- Shumilov VI, Ivannikov IG, Ogarkov PI, et al. Epidemiologic effectiveness of poludane in preventing influenza and other acute respiratory diseases in troops [J]. Voen Med Zh, 2002, 323(1): 45-47, 93.
- Romantsov MG, Ershov FI, Kovalenko AL. Problems in treating influenza and acute respiratory infection in children [J]. Eksp Klin Farmakol, 2011, 74(6): 41-45.
- Romantsov MG, Golofeevskii SV. Cycloferon efficacy in the treatment of acute respiratory tract viral infection and influenza during the morbidity outbreak in 2009-2010 [J]. Antibiot Khimioter, 2010, 55(1-2): 30-35.
- 靳玉琴,孙飞,张淑琴,等. 盐酸阿比朵尔抗流感病毒感染的药效研究[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10): 1150-1152.
- 金奇. 医学分子病毒学[M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- Leneva IA, Fedyakina IT, Guskova TA, et al. Sensitivity of various influenza virus strains to arbidol. Influenza of arbidol combination with different antiviral drugs on reproduction of influenza virus A [J]. Ter Arkh, 2005, 77(8): 84-88.
- Vovok L, Burtseva EI, Prilipova G, et al. The 24 May, 2009 isolation of the first A/II V-Moscow/01/2009 (H1N1) sw 1 strain similar to swine A (H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the state collection of viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009) [J]. Vopr Virusol, 2009, 54(5): 10-14.

(收稿日期: 2013-05-27)